Zur Frage der Elimination von Ammoniak aus der Blutbahn durch Peritonealdialyse

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

vorgelegt von

Ali Ebrahimi-Nassimi

Saarbrücken
1972

Aus der Chirurgischen Klinik der Universität
des Saarlandes Homburg/Saar

Direktor: Prof. Dr. med. H. LÜDEKE

Zur Frage der Elimination von Ammoniak aus der Blutbahn durch Peritonealdialyse

I N A U G U R A L D I S S E R T A T I O N
zur Erlangung der Doktorwürde der
HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES
Promotionsdatum 26.8.1972

vorgelegt von
Ali Ebrahimi-Nassimi
geb. am 3. 3. 1940 in Tabriz/Iran

Dekan: Professor Dr. med. H. Kulenkampff
Referent: Professor Dr. med. U. Matzander

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Promotiedatum 26. 8. 1972.

Meinen Eltern

und meinem Bruder

in Dankbarkeit gewidmet

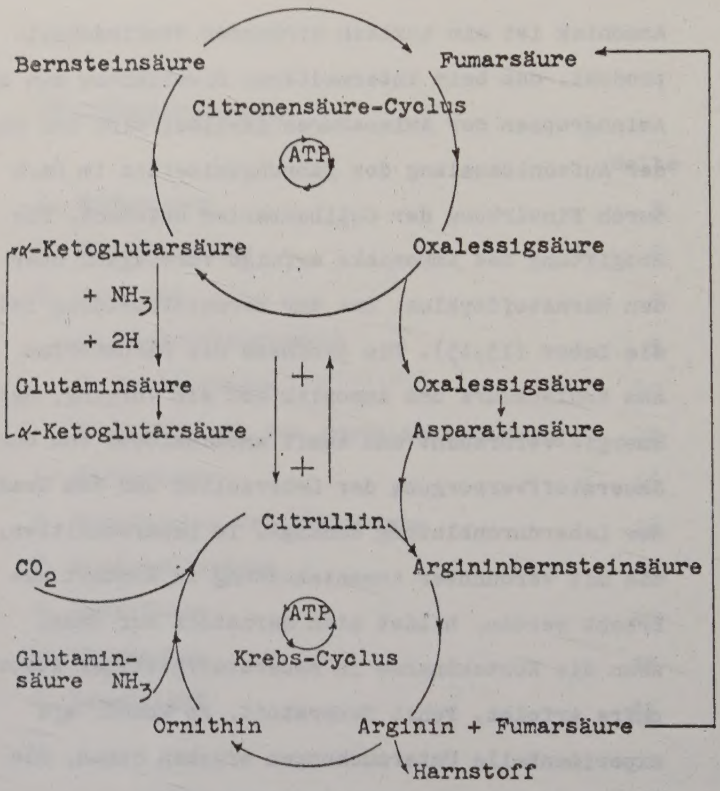
INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
A. Einleitung	3
B. Fragestellung	8
C. Methodik	9
1. Versuchsanordnung	9
2. Durchführung	10
3. Ausführung der Ammoniakbestimmung	12
D. Ergebnisse	16
E. Besprechung der Ergebnisse	28
F. Zusammenfassung	38
G. Schrifttum	40
H. Danksagung	45
J. Lebenslauf	46

EINLEITUNG

Ammoniak ist ein toxisch wirkendes Stoffwechselprodukt, das beim intermediären Eiweißabbau aus den Aminogruppen der Aminosäuren gebildet wird und bei der Aufschlüsselung des Nahrungseiweißes im Darm durch Einwirkung der Colibakterien entsteht. Die Entgiftung des Ammoniaks erfolgt vorwiegend über den Harnstoffzyklus. Ort der Harnstoffbildung ist die Leber (13,15). Die Synthese des Harnstoffes aus Kohlensäure und Ammoniak ist ein Vorgang, der Energie verbraucht und somit entscheidend von der Sauerstoffversorgung der Leberzellen und dem Grade der Leberdurchblutung abhängt. In Leberschnitten, die mit verdünnter Ammoniaklösung in Kontakt gebracht werden, bildet sich Harnstoff nur dann, wenn die Kontaktnahme in sauerstoffhaltiger Atmosphäre erfolgt. Fehlt Sauerstoff, so kommt, wie experimentelle Untersuchungen ergeben haben, die Harnstoffsynthese nicht zustande (15).

Im einzelnen vollzieht sich die Harnstoffsynthese in der Leber nach folgendem Schema:



Schema der Harnstoffbildung in der Leber

(Modifiziert nach Ratner (15))

Unter pathologischen Bedingungen, wie bei der Leberzirrhose, ist die Entgiftung des Ammoniaks in der Leber oft gestört. Hierbei sind zwei Faktoren von Bedeutung:

1. der primäre Zellschaden,
2. die verminderte Leberdurchblutung und ungenügende Sauerstoffversorgung der Leberzellen.

Als Folge der gestörten Ammoniakentgiftung steigt der Ammoniakspiegel im arteriellen und venösen Blut des großen Körperkreislaufes an. Er beträgt normalerweise 60 bis 120 γ%.

Die chronischen Leberkrankheiten erlangen zunehmende Bedeutung, bedingt durch den steigenden Alkoholkonsum, aber auch als Folge nicht ausgeheilter oder nicht erkannter Hepatitiden. In der Bundesrepublik schätzt man die Zahl der Patienten mit Leberzirrhose bereits auf eine Viertelmillion. 1967 starben hieran in Westdeutschland 13 279 Menschen (31). Mehr als 4 000 Patienten mit Leberzirrhose erlagen hierbei einer akuten Blutung aus Oesophagusvaricen als Folge eines Rückstaues des splenointestinalen Blutes bei portaler Hypertension (5,

6,7,9,22,). Die Zahl der Todesfälle nimmt jährlich zu. Die eigentlichen Todesursachen sind hierbei Leberinsuffizienz und Leberkoma (1,4,). Bei der massiven Blutung aus Oesophagusvaricen kommt es zusätzlich auf Grund des intestinalen Blutzerfalls zur vermehrten Anflutung von Ammoniak aus dem Darm über die Pfortader, wobei der Ammoniak durch die geschädigte, hypoxische, zirrhotische Leber nur noch ungenügend entgiftet werden kann und wobei außerdem über Kollateralen das ammoniakreiche Pfortaderblut unter Umgehung der Leber direkt in das Cavasystem gelangt. Wird zur Senkung des erhöhten Pfortaderdruckes eine porto-cavale Anastomose angelegt, so gelangt das gesamte Pfortaderblut unmittelbar in den Körperkreislauf, ohne vorher in der Leber entgiftet worden zu sein. Die durch die Ableitung des Pfortaderblutes in der zirrhotischen Leber entstandene Durchströmungsverminderung verschlechtert dabei zusätzlich die Sauerstoffversorgung dieses Organs beträchtlich, was die Entgiftungsleistung wesentlich beeinflußt. Die Folge ist ein gesetzmäßiger Anstieg der Ammoniakkonzentration im arteriellen und venösen Blut des Körperkreislaufes mit pathologisch erhöhter arteriovenöser Diffe-

renz (10,14,21,27,). Es entwickelt sich hierbei in hohem Prozentsatz ein Krankheitsbild, das als porto-cavale Enzephalopathie bezeichnet wird und mit Störungen der Bewußtseinslage einhergeht. Die porto-cavale Enzephalopathie geht oft direkt ins Coma hepaticum über (8,12,14,16,19,23,24,29,30,33).

Die stofflichen Ursachen der porto-cavalen Enzephalopathie und des Coma hepaticum sind noch nicht in allen Einzelheiten bekannt. Der gestörten Ammoniakentgiftung in der Leber kommt hierbei aber zweifellos große pathogenetische Bedeutung zu. Bei Leberinsuffizienz und nach porto-cavaler Anastomose erhöht sich nicht nur der Ammoniakspiegel im arteriellen und venösen Blut des großen Kreislaufes, es verändert sich auch das Dissoziationsgleichgewicht des Ammoniaks. Während normalerweise bei einem pH-Wert von 7,4 sich Ammoniak zu 97,5 % in gebundener und nur zu 2,5 % in freier, physikalisch gelöster Form im Blut befindet, vermehrt sich bei Leberinsuffizienz auf Grund der Alkalose der Anteil des freien Ammoniaks (27,34,). Dieser diffundiert in die Hirnzellen, deren Energiestoffwechsel er stört (20,32,). Die Diffusion geschieht im Austausch ge-

gen Kaliumionen, sodaß es zusätzlich zur intrazellulären Kaliumverarmung kommt (20). Der Sauerstoffverbrauch in den Hirnzellen der grauen Substanz nimmt ab, und im EEG werden pathologische Veränderungen sichtbar.

Für die Therapie der porto-cavalen Enzephalopathie und des Lebercoma, aber auch für die Behandlung der akuten Blutung aus Oesophagusvaricen wäre es von entscheidender Bedeutung, wenn es gelänge, pathologisch erhöhte Ammoniakwerte im Blut des großen Kreislaufes zu senken.

FRAGESTELLUNG

Ist die Peritonealdialyse mit Hilfe von isotonischen oder hypotonischen Lösungen eine geeignete Methode, pathologisch erhöhte Ammoniakwerte im Blut des großen Kreislaufes zu senken?

METHODIK

A. Versuchsanordnung:

Als Versuchstiere wurden 37 Kaninchen beiderlei Geschlechtes mit einem Gewicht von 3 000 bis 4 500 Gramm verwendet. Die genannten Tiere wurden in drei Gruppen eingeteilt.

Gruppe I bestand aus 15 Tieren. Diese Kaninchen dienten zur Kontrolle. Unter konstanten Bedingungen wurden sie mit Ammoniumchloridlösung belastet und der Ammoniakspiegel im Blut in regelmäßigen Zeitabständen bestimmt.

Gruppe II bestand aus 11 Tieren. Bei ihnen wurde neben der Ammoniakbelastung zusätzlich eine Peritonealdialyse mit einer isotonischen Lösung "Ringerlösung" durchgeführt.

Gruppe III umfaßte ebenfalls 11 Kaninchen. Bei diesen wurde neben der Ammoniakbelastung eine Peritonealdialyse mit einer hypotonischen Lösung "Peritosteril I" ausgeführt.

Peritosteril I ist wie folgt zusammengesetzt:

Na^+ :	140,5 mval/l	Cl^-:	101,0 mval/l
Ca^{++}:	3,5 mval/l	Lactat:	44,5 mval/l
Mg^{++}:	1,5 mval/l	Sorbit:	15,0 gr/l

B. Durchführung der Versuche:

Unter konstanten Bedingungen wurde bei jedem Tier folgendermaßen vorgegangen:

In Fluothane-Narkose wurden zunächst die Vena jugularis externa und Vena iliaca externa freipräpariert und jeweils Venenkatheter eingelegt. Dann wurde die Narkose beendet, und die Tiere erwachten.

Die Blutentnahmen erfolgten mit Hilfe des Katheters aus der Vena iliaca externa. Damit die Venenkatheter zur Blutentnahme während der Versuche nicht durch Thrombosen verschlossen wurden, wurden die Katheter nach jeder Blutentnahme mit einer sehr verdünnten Liqueminlösung ausgefüllt und vor der Blutentnahme entfernt. In die Vena

jugularis externa wurde Ammoniumchloridlösung infundiert. Diese Lösung bestand aus 10 %iger Ammoniumchloridlösung und Ringer-Lösung im Verhältnis 1 : 1. Vor Beginn dieser Infusion wurden 2 ml Blut entnommen, um den Ausgangswert für Ammoniak zu bestimmen. Dieses Blut wurde mit 2 ml 10 %iger Trichloressigsäure zwecks Denaturierung des Eiweißes versetzt und bis zur Messung der Ammoniakkonzentration sofort auf -20°C tiefgekühlt. Dann wurde die verdünnte Ammoniumchloridlösung in die Vena jugularis externa infundiert, und zwar mit einer Geschwindigkeit von ca 10 Tropfen pro Minute. Bei den Gruppen II und III wurden zusätzlich zu den Venen-Kathetern in Narkose noch zwei weitere Katheter zu Peritonealdialyse in die Bauchhöhle eingelegt. Blutentnahme und Leerwertbestimmung entsprachen der Gruppe I. Es folgten in gleicher Weise die Infusion mit verdünnter Ammoniumchloridlösung in die Vena jugularis externa und die stündliche Blutentnahme aus der Vena iliaca externa. Gleichzeitig wurde jedoch durch den Peritonealkatheter eine Peritonealdialyse durchgeführt. Die Einlaufgeschwindigkeit der Peritonealdialyse betrug ca

30 Tropfen pro Minute. Die infundierte Spüllösung lief über den Auslaufkatheter, der in dem tiefsten Punkt der Bauchhöhle eingelegt war, kontinuierlich ab. Einfluß und Ausfluß der Peritonealdialyse wurden kontrolliert und miteinander verglichen.

C. Ausführung der Ammoniakbestimmung:

Die Ammoniakbestimmung erfolgte nach der Methode Schmidt, F. H. M. Schwarz (26). Diese Methode beruht auf folgendem Prinzip:

α-Ketoglutarat + NH_4^+ + H^+ + DPNH $\rightleftharpoons$ Glutamat + DPN + H_2O

Die gemessene Ammoniakkonzentration ist nach obiger Formel, dem gebildeten DPN, und damit dem Extinktionsabfall bei einer Wellenlänge von 340 bzw. 366 mμ direkt proportional. Im einzelnen wurden dazu folgende Reagentien verwendet:

1. Tris-Puffer (Hydroxymethylamino)methan, 0,2 M pH 7,8. Diese Lösung wurde hergestellt aus:

0,8 M Tris-Puffer sowie 0,8 M HCL

9,68 g Tris/100 ml

pH 7,8 ⟶ 50 ml Tris
32,5 ml 0,8 M HCL } auf 200 ml aufgefüllt

2. α-Ketoglutarat 0,08 M, hergestellt aus - Ketoglutarsäure
116,6 mg/5 ml H_2O mit ca 1,6 ml 1 n NaOH auf pH 7 gebracht und auf 10 ml mit Aqua dest. aufgefüllt.

3. DPNH 0,3 M
20 mg/ml in 1 %ige $NaHCO_3$ gelöst.

4. Glutamatdehydrogenase frei von Ammoniumionen
GLDH - S 20 mg/2 ml in Glycerin

5. 0,2 M K_3PO_4 x 3 H_2O
5,32 g/100 ml H_2O

6. 10 %ige Trichloressigsäure

Anschließend wurde ein Testgemisch hergestellt, und zwar folgendes:

46,0 ml Tris 0,2 M pH 7,8 (dunkle Flasche wurde verwendet)
3,0 ml α-Ketoglutarat 0,08 M
1,0 ml NADH in 1 %igem $NaHCO_3$

Dieses Testgemisch ist bei + 4°C nur ca eine Woche haltbar.

Das mit 10 %iger Trichloressigsäure versetzte und im Tiefkühlfach aufbewahrte Blut wurde aufgetaut und in Schliffzentrifugengläsern zentrifugiert. Dann wurden 0,5 ml Überstand, 0,5 ml K_3PO_4, 0,75 ml Testgemisch in eine 20 mm Halb-Mikroküvette pipettiert, gemischt und der Stillstand der Extinktion bei einer Wellenlänge von 366 m/u gegen Luft abgelesen (E_1). Anschließend 0,02 ml GLDH eingerührt und nach ca 40 Minuten war die Reaktion beendet (E_2).

Berechnung:

ΔE Probe - ΔE Blindwert = ΔE Korr. x 1930 =
= /ug/100 ml Blut
Der Faktor ergab sich aus dem eingesetzten Probevolumen von 1,77 ml, einem Molgewicht von 18 für

Ammoniumionen eine Schichtdicke von 20 mm, einem Extinktionskoeffizienten für DPNH von 3,3 und den aus der Enteiweißung sich ergebenden Verdünnungsverhältnissen.

ERGEBNISSE

Gruppe I: Belastung mit Ammoniumchloridlösung ohne Peritonealdialyse

Die Messung der Ammoniumionenkonzentration bei den 15 Kaninchen vor der Belastung mit Ammoniumchloridlösung ergab einen Wert von 388 Gamma % (arithmetisches Mittel). Nach der tropfenweisen Belastung des Kreislaufs der Kaninchen mit Ammoniumchloridlösung zeigte die Messung nach einer Stunde, bei einer Belastung von 16 ml = 269 100 Gamma NH_4^+, einen mittleren Wert von 4 750 Gamma %. Die Ammoniumionenkonzentration war im Verhältnis zur Ammoniumionenkonzentration bei Beginn des Versuches sprunghaft angestiegen.

Nach Ablauf einer weiteren Stunde, in der der Kreislauf des Tieres mit weiteren 16 ml Ammoniumchloridlösung tropfenweise belastet worden war (nun insgesamt 32 ml), wiesen die Messungen der Ammoniumionenkonzentration einen nur um weniges höheren Wert der Ammoniumionenkonzentration im Blut des Tieres aus, nämlich 5 000 Gamma %. Bis zum Exitus aller Tiere,

nach tropfenweiser Verabreichung der Ammoniumchloridlösung bis zu insgesamt 64 ml, stieg die Ammoniumionenkonzentration praktisch nicht mehr an (bei 48 ml 4 994 Gamma %, bei 64 ml 5 045 Gamma %). (Abb. 1 und Tabelle I)

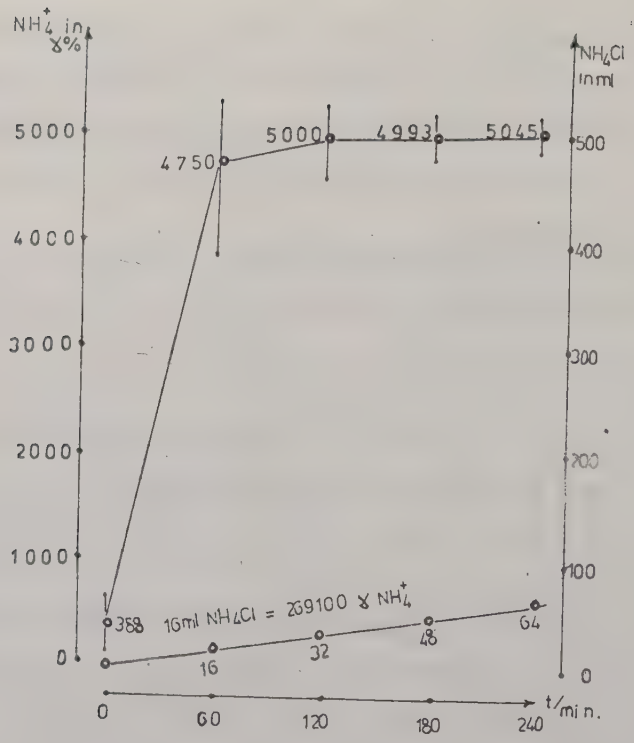


Abb. I Das Verhalten der Ammoniumionenkonzentration im Blut der Kaninchen bei tropfenweiser Belastung mit Ammoniumchloridlösung in der Zeiteinheit.

Tabelle I:

Ammoniumionenkonzentration im peripheren Blut der Kaninchen (Kontrolltiere) gemessen in stündlichen Abständen nach Belastung mit Ammoniumchloridlösung in Gamma %

Tiere	Gew.	Anfangs-wert	60 Min.	120 Min.	180 Min.	240 Min.
Nr. 1♂	3 400	492	5 010	5 300	5 140	5 150 Max.
Nr. 2♀	4 010	462	4 790	4 820	4 840	Exitus
Nr. 3♂	3 520	541	4 910	4 930	4 990	Exitus
Nr. 4♂	3 190	476	5 100	Exitus		
Nr. 5♂	3 450	477	5 360 Max.	Exitus		
Nr. 6♂	3 010	433	4 680	4 680 Min.	4 840 Min.	Exitus
Nr. 7♀	4 270	432	4 890	5 110	Exitus	
Nr. 8♂	3 000	286	5 060	5 240	Exitus	
Nr. 9♀	4 135	314	4 000	4 990	5 170 Max.	Exitus
Nr.10♂	3 600	239	5 010	5 150	Exitus	
Nr.11♂	3 200	220 Min.	4 920	5 000	5 090	Exitus
Nr.12♀	3 985	250	4 090	5 050	5 050	Exitus
Nr.13♂	3 520	304	3 910 Min.	4 740	4 830	4 940 Min.
Nr.14♀	4 530	294	4 270	4 850	Exitus	
Nr.15♂	3 500	600 Max.	5 270	5 320 Max.	Exitus	

Gruppe II: Belastung mit Ammoniumchloridlösung und gleichzeitiger Peritonealspülung mit Ringer-Lösung

Die Messung der Ammoniumionenkonzentration bei den 11 Kaninchen vor der Belastung mit Ammoniumchloridlösung ergab einen Wert von 242 Gamma % (arithmetisches Mittel). Nach der tropfenweisen Belastung des Kreislaufs der Kaninchen mit Ammoniumchloridlösung und tropfenweiser Spülung mit Ringerlösung zeigte die Messung nach einer Stunde bei einer Belastung von 16 ml = 269 100 Gamma NH_4^+ und einer Spülung von ca 140 ml einen mittleren Wert von 4 880 Gamma %. Die Ammoniumionenkonzentration war wieder im Verhältnis zur Ammoniumionenkonzentration zu Beginn des Versuches sprunghaft angestiegen.

Nach Ablauf einer weiteren Stunde, in der der Kreislauf des Tieres mit weiteren 16 ml Ammoniumchloridlösung tropfenweise belastet und weiteren 140 ml Ringerlösung gespült worden war, wiesen die Messungen der Ammoniumionenkonzentration einen nur um weniges höheren Wert der Ammoniumionenkonzentration im Blut des Tieres aus, nämlich 5 140 Gamma %.

Bis zum Exitus aller Tiere nach tropfenweiser Verabreichung der Ammoniumchloridlösung bis zu insgesamt 48 ml und tropfenweiser Spülung mit Ringerlösung bis zu insgesamt 420 ml stieg die Ammoniumionenkonzentration nur um 20 Gamma % an. (Abb. 2 und Tabelle II)

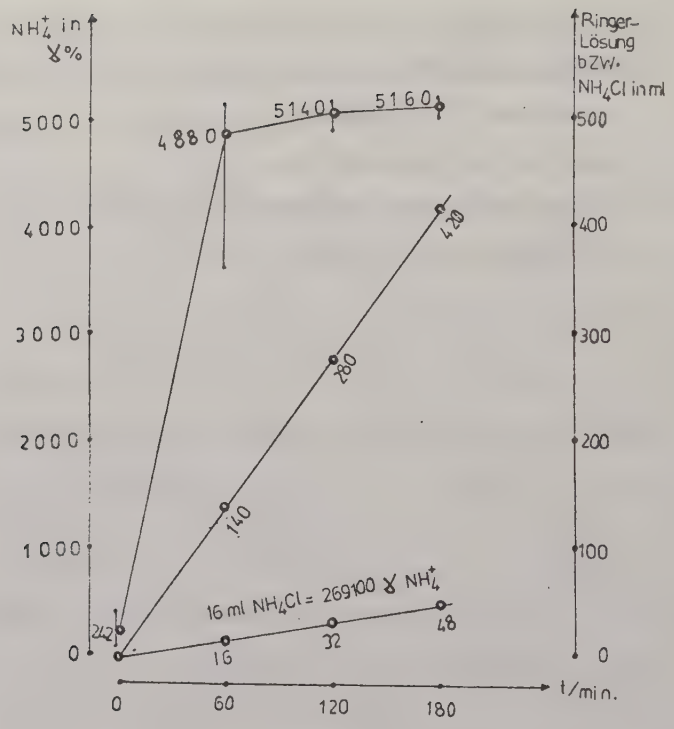


Abb. II Das Verhalten der Ammoniumionenkonzentration im Blut der Kaninchen bei tropfenweiser Belastung mit Ammoniumchloridlösung und tropfenweiser Spülung mit Ringerlösung in der Zeiteinheit.

Tabelle II:

Ammoniumionenkonzentration im peripheren Blut der Kaninchen gemessen in stündlichen Abständen nach Belastung mit Ammoniumchloridlösung und gleichzeitiger Peritonealspülung mit Ringerlösung in Gamma %

Tiere	Gew.	Anfangswert	60 Min.	120 Min.	180 Min.
Nr. 1♂	2 900	198	5 040	5 170	Exitus
Nr. 2♂	3 270	291	5 090	5 140	Exitus
Nr. 3♀	4 450	226	3 620 Min.	5 060	5 140 Min.
Nr. 4♂	3 550	161 Min.	5 050	5 050 Min.	Exitus
Nr. 5♂	3 530	190	5 040	5 090	Exitus
Nr. 6♂	3 630	187	4 880	5 070	Exitus
Nr. 7♀	4 400	263	4 990	5 600	Exitus
Nr. 8♂	3 530	233	5 160 Max.	5 030	Exitus
Nr. 9♂	4 450	232	4 850	Exitus	
Nr.10♀	3 500	311	5 110	5 110	Exitus
Nr.11♀	4 720	377 Max.	4 860	5 170 Max.	5 190 Max.

Gruppe III: Belastung mit Ammoniumchloridlösung und gleichzeitiger Peritonealspülung mit Peritosteril I

Die Messung der Ammoniumionenkonzentration bei den 11 Kaninchen vor der Belastung mit Ammoniumchloridlösung ergab einen Wert von 290 Gamma % (arithmetisches Mittel). Nach der tropfenweisen Belastung des Kreislaufs der Kaninchen mit Ammoniumchloridlösung und tropfenweiser Spülung mit Peritosteril I zeigte die Messung nach einer Stunde bei einer Belastung von 16 ml = 269 100 Gamma NH_4^+ und einer Spülung von ca 140 ml einen mittleren Wert von 4 880 Gamma %. Die Ammoniumionenkonzentration war im Verhältnis zur Ammoniumionenkonzentration zu Beginn des Versuches sprunghaft angestiegen. Nach Ablauf einer weiteren Stunde, in der der Kreislauf des Tieres mit weiteren 16 ml Ammoniumchloridlösung tropfenweise belastet und weiteren 140 ml Peritosteril I gespült worden war, wiesen die Messungen der Ammoniumionenkonzentration einen nur um weniges höheren Wert der Ammoniumionenkonzentration im Blut des Tieres aus, nämlich 5 000 Gamma %. Bis zum Exitus aller Tiere nach tropfenweiser Verabreichung der Ammoniumchlo-

ridlösung bis zu insgesamt 48 ml und tropfenweiser Spülung mit Peritosteril I bis zu insgesamt 420 ml stieg die Ammoniumionenkonzentration nur um 45 Gamma % an. (Abb. 3 und Tabelle III)

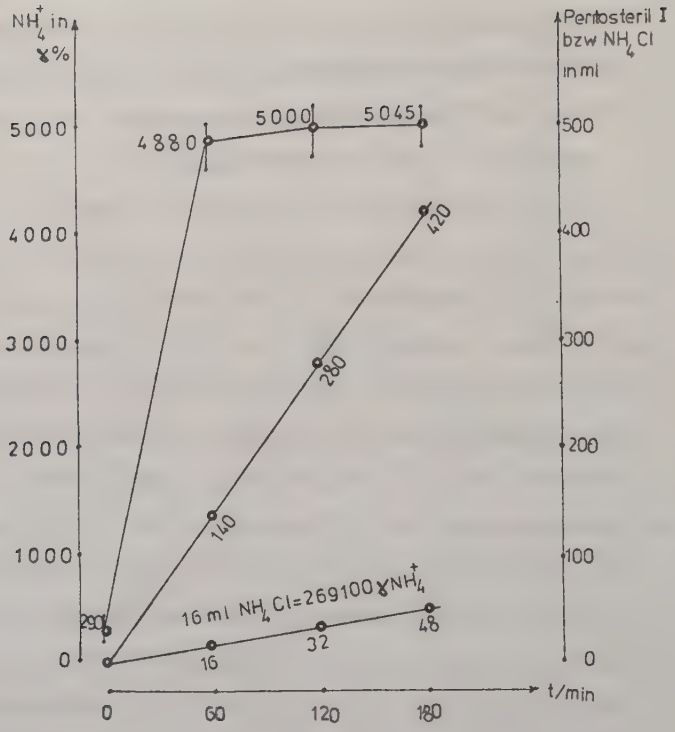


Abb. III Das Verhalten der Ammoniumionenkonzentration im Blut der Kaninchen bei tropfenweiser Belastung mit Ammoniumchloridlösung und tropfenweiser Spülung mit Peritosteril I in der Zeiteinheit.

Tabelle III:

Ammoniumionenkonzentration im peripheren Blut der Kaninchen gemessen in stündlichen Abständen nach Belastung mit Ammoniumchloridlösung und gleichzeitiger Peritonealspülung mit Peritosteril I in Gamma %

Tiere	Gew.	Anfangswert	60 Min.	120 Min.	180 Min.
Nr. 1_{φ}	3 650	335	4 650 Min.	4 810 Min.	4 870 Min.
Nr. 2_{φ}	3 650	294	4 830	5 040	Exitus
Nr. $3_{\sigma^{\prime}}$	4 770	358 Max.	4 850	4 960	5 000
Nr. 4_{φ}	4 850	310	4 810	4 920	Exitus
Nr. $5_{\sigma^{\prime}}$	3 490	212 Min.	4 940	4 830	4 960
Nr. 6_{φ}	3 340	352	4 990	4 970	Exitus
Nr. $7_{\sigma^{\prime}}$	3 630	349	5 010	4 940	Exitus
Nr. 8_{φ}	3 820	234	5 090 Max.	5 070	5 190
Nr. 9_{φ}	4 120	227	4 850	5 120	5 200 Max.
Nr.10_{φ}	3 950	290	4 720	5 190	Exitus
Nr.11_{φ}	4 510	233	4 990	5 200 Max.	Exitus

BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE

A: Gruppe I

Kaninchen unter Belastung von NH_4Cl-Lösung chne Peritonealdialyse

An Hand Abb. I sieht man, daß die Ammoniumionenkonzentration im Blut der Kaninchen bei der Gruppe I nach der tropfenweisen Belastung des Kreislaufes der Tiere innerhalb der ersten Stunde, nämlich nach Ablauf von 16 ml NH_4Cl-Lösung mit einem NH_4^+ - Gehalt von 269 100 Gamma, sprunghaft von 388 Gamma % bis 4 750 Gamma % ansteigt. Nach Ablauf einer weiteren Stunde, in der der Kreislauf der Tiere mit weiteren 16 ml NH_4Cl-Lösung belastet wurde, steigt der NH_4^+ - Spiegel des Blutes nicht mehr wie in der ersten Stunde sprunghaft an, sondern nur um einen wenig höheren Wert nämlich von 4 750 Gamma % auf 5 000 Gamma %. Bei weiterer Belastung steigt praktisch die Ammoniumionenkonzentration nicht mehr an, die Kurve verläuft in einer horizontalen Ebene. Da die Sättigungsgrenze bei einem Wert von ca 5 000 Gamma % liegt, ist es also wahrscheinlich, daß Ammoniumionen aus

den Gefäßen in das Gewebe diffundieren. Der Exitus tritt nach drei bis vier Stunden unter Intoxikation ein. Eine Herzinsuffizienz infolge einer Hypertonie (25) konnte nicht die Ursache des Exitus sein, da das infundierte Infusionsvolumen pro Stunde nicht mehr als 16 ml betrug. Auch wurden keine Anzeichen von Lungenödemen gefunden.

Wie aus Tabelle I hervorgeht, spielte das Geschlecht der Tiere keine besondere Rolle bei den Versuchsergebnissen.

B: Gruppe II

Kaninchen unter Belastung von NH_4Cl-Lösung und mit gleichzeitiger Peritonealdialyse mit Ringerlösung

Die Abb. II beschreibt drei Kurvenverläufe. Zwei Kurven zeigen die Ammoniumionenkonzentration im peripheren Blut der Tiere und das infundierte Volumen an NH_4Cl-Lösung in ml pro Zeiteinheit, wie auf Abb. I. Die dritte Kurve gibt an, wieviel ml Ringerlösung tropfenweise zwecks Peritonealdialyse pro Zeiteinheit verwendet wurden.

Auf Abb. II erkennt man am Verlauf der Kurve, daß die Ammoniumionenkonzentration im Blut der Kaninchen bei der II. Gruppe nach tropfenweiser Belastung des Kreislaufes der Tiere mit NH_4Cl-Lösung und gleichzeitiger Peritonealdialyse mit Ringerlösung praktisch keine Änderung im Verhältnis zur Gruppe I (Kontrolltiere) erfahren hat. Die Ammoniumionenkonzentration steigt wiederum in der ersten Stunde sprunghaft von 242 Gamma % auf 4 880 Gamma % an. Nach Ablauf einer weiteren Stunde, in der der Kreislauf der Tiere wiederum mit

16 ml NH_4Cl-Lösung belastet und gleichzeitig das Peritoneum mit weiteren 140 ml Ringerlösung tropfenweise gespült wurde, steigt die Ammoniumionenkonzentration nicht mehr sprunghaft, sondern nur noch von 4 880 Gamma % auf 5 140 Gamma % an. Beim weiteren Verlauf der Versuche unter gleichen Bedingungen steigt die Ammoniumionenkonzentration fast nicht mehr an; die Kurve verläuft wie die der Kontrolltiere in einer horizontalen Ebene. Da die Sättigungsgrenze bei einem Wert von ca 5 160 Gamma % liegt, ist also wie bei Gruppe I anzunehmen, daß eine Diffusion der Ammoniumionen in das Gewebe bei dem oben genannten Wert stattfindet. Erstaunlicherweise tritt der Exitus früher als bei der Gruppe I ein, und zwar innerhalb von zwei bis drei Stunden unter Intoxikation. Demnach kann man mit Sicherheit sagen, daß der Ammoniumionenspiegel im Blut der Kaninchen nicht mit Hilfe der vorher genannten Peritonealdialyse gesenkt werden kann und daß diese sogar eine zu große zusätzliche Belastung für die Tiere darstellte, so daß sie dadurch eher zum Exitus kamen als die Gruppe I.

Eine Hypertonie und damit im Zusammenhang stehende

Herzinsuffizienz und Lungenödeme konnte aus dem gleichen Grund wie bei der Gruppe I ebenfalls nicht die Ursache des Exitus sein (25). Es wurden zusätzlich während des Versuches Elektrolytkontrollen durchgeführt, um irgendeine Änderung des Elektrolythaushaltes und der damit verbundenen Komplikationen festzustellen. Eine Änderung der Meßwerte kam nicht zustande. Es steht also fest, daß die Todesursache ebenfalls nicht infolge einer Änderung der intra- und extrazellulären Elektrolytkonzentration und der damit verbundenen Herzrhythmusstörungen sein kann (25).

Wie bei Gruppe I spielte das Geschlecht der Tiere keine besondere Rolle bei den Versuchsergebnissen.

C: Gruppe III

Kaninchen unter Belastung von NH_4Cl-Lösung und mit gleichzeitiger Peritonealdialyse mit Peritosteril I

An Hand von Abb. III erkennt man drei Kurvenverläufe wie bei Abb. II. Der Unterschied zwischen diesen Kurven im Verhältnis zu Abb. II besteht lediglich darin, daß die Kurve, die auf Abb. II das verbrauchte Volumen an Ringerlösung angibt, jetzt etwas über den Verbrauch pro Zeiteinheit an Peritosteril I zwecks Peritonealdialyse aussagt. Da es sich bei Peritosteril I um eine hypotonische Lösung handelt, wurde ein anderer Kurvenverlauf der Ammoniumionenkonzentration im peripheren Blut der Tiere erwartet als bei einer Spülung mit Ringerlösung. Es kam jedoch kaum zu einer Änderung des Ammoniumionenspiegels. Die Kurve verläuft wieder nach einem steilen Anstieg in einer horizontalen Ebene. In der ersten Stunde kam es zu einem Anstieg von 290 Gamma % auf 4 880 Gamma %; nach einer weiteren Stunde wurde lediglich noch ein Wert von 5 000 Gamma % erreicht. Die Sättigungsgrenze lag nach Ablauf

von drei Stunden bei einem Wert von 5 045 Gamma %, bei dem alle Tiere zum Exitus kamen, der auf eine Intoxikation zurückzuführen war. Hypertonie, Herzinsuffizienz, Lungenödeme und Herzrhythmusstörungen sind als Todesursache auf Grund der bei Gruppe I bzw. Gruppe II abgegebenen Erklärungen auszuschließen.

Toxisch wirkende Stoffwechselprodukte, die normalerweise in der Leber abgebaut werden, sind letztlich die auslösenden Faktoren bei porto-cavaler Enzephalopathie und beim Lebercoma (11, 18, 19). Unter ihnen kommt dem Ammoniak pathogenetisch eine hervorragende Bedeutung zu. Diese Substanzen wirken auf den Hirnstoffwechsel, insbesondere auf die Zellen der grauen Substanz und stören hier den Tricarbonsäurezyklus und den Aufbau energiereicher Phosphate. Das Bemühen, bei Leberinsuffizienz diese in der Blutbahn vermehrt auftretenden Soffwechselprodukte aus dem Kreislauf zu eliminieren, wäre der entscheidende Durchbruch in der Therapie chronischer Lebererkrankungen. Die Hämodialyse hat sich in dieser Hinsicht

als nicht erfolgreich erwiesen.

Bisher gibt es in der Therapie des Leberzerfallscomas nur wenige Ansätze eines Behandlungsversuches, und zwar die heterologe Schweineleberperfusion nach EISEMAN, Austauschtransfusion und die homologe oder heterologe Cross-circulation. Mit Hilfe dieser Verfahren ist zwar gelegentlich eine Senkung des Ammoniakspiegels im Blut des großen Kreislaufes und eine Aufklärung der Bewußtseinslage erreichbar, jedoch hält die Elimination der toxischen Substanzen nur kurzzeitig vor. Außerdem sind diese Verfahren durch zahlreiche Komplikationen belastet, sodaß sie sich bisher nicht allgemein haben durchsetzen können (3, 2). Auch die Lebertransplantation ist gegenwärtig noch nicht viel mehr als über das experimentelle Stadium hinausgekommen. Dennoch beanspruchen die Fragen des Leberersatzes höchste Aktualität.

Im Gegensatz zur Behandlung des Leberzerfallscomas zeichnen sich in der Behandlung der porto-cavalen Enzephalopathie, wie sie häufig nach porto-cavalen Anastomosen auftritt, neue Wege ab. MATZANDER entwickelte nach langjährigen tierexperimentellen

Versuchen ein neues Verfahren zur Behandlung der portalen Hypertension bei Leberzirrhose. Dieses Verfahren, die druckadaptierte Leberarterialisation mit porto-cavaler Anastomose, bewirkt zweierlei:

1. Die Senkung des erhöhten Pfortaderdruckes im extrahepatischen Pfortadersystem,
2. die Verbesserung der Leberdurchblutung und die der Oxygenierung des hypoxischen zirrhotischen Lebergewebes durch Einleiten arteriellen Blutes in die intrahepatische Pfortaderstrombahn.

Mit Hilfe der druckadaptierten Leberarterialisation gelingt auch über lange Zeit eine merkliche Senkung des Ammoniakspiegels im peripheren Blut, sodaß damit erstmals im Rahmen der durch die Zirrhose vorgezeichneten Möglichkeiten auf rekonstruktivem Wege die Entgiftungsleistung der Leber verbessert werden kann (17, 19).

Auf der Suche, auch beim Leberzerfallscoma eine Möglichkeit zu finden, den Ammoniakspiegel des Blutes wirksam zu senken, wurde in der vorliegenden Studie experimentell bei Kaninchen beiderlei Geschlechts die Peritonealdialyse mit Hilfe einer annähernd

isotonischen und einer hypotonischen Lösung bei gleichzeitiger Ammoniumchloridinfusion durchgeführt. Die Untersuchungen lassen jedoch erkennen, daß die Peritonealdialyse, zumindest bei der vorgenommenen Versuchsanordnung, keine geeignete Methode ist, den vermehrten Ammoniakspiegel im Blut des großen Kreislaufs zu senken.

ZUSAMMENFASSUNG

Lebererkrankungen, die die Fähigkeit der Ammoniakentgiftung sowie sonstige Funktionen der Leber herabsetzen, führen zur Erhöhung des Ammoniakspiegels im Blut und damit zum Lebercoma. Im Rahmen einer experimentellen Studie wurde untersucht, ob durch die Peritonealdialyse mit Hilfe von isotonischen oder hypotonischen Lösungen erhöhte Ammoniakwerte im Blut des großen Kreislaufs gesenkt werden können. Die Untersuchungen erfolgten an 37 Kaninchen beiderlei Geschlechts, mit einem Gewicht von 3 000 bis 4 500 Gramm. Diese Tiere wurden in drei Gruppen eingeteilt:

Gruppe I bestand aus 15 Tieren, die zur Kontrolle dienten. Diese Tiere erhielten nur Ammoniumchloridlösung.

Gruppe II und III bestanden aus je 11 Tieren. Bei diesen Tieren wurde zusätzlich eine Peritonealdialyse mit einer isotonischen oder hypotonischen Lösung durchgeführt.

Die Untersuchungen erbrachten folgende Ergebnisse:

Die Ammoniakspiegel zeigten sowohl bei der Gruppe I als auch bei den Gruppen II und III annähernd dieselben Konzentrationen. Bei allen drei Gruppen stiegen die Kurven der Ammoniumionenkonzentrationen in der ersten Stunde sprunghaft an. Beim Ablauf einer weiteren Stunde verringerte sich der Steigerungsgrad. Beim weiteren Verlauf der Versuche unter gleichen Bedingungen stieg die Ammoiumionenkonzentration so wenig an, daß die Kurven bald in einer horizontalen Ebene verliefen.

Die Untersuchungen zeigten, daß mit Hilfe der Peritonealdialyse sowohl mit iso- als auch mit hypotonischen Lösungen die Senkung der erhöhten Ammoniakwerte nicht möglich ist.

SCHRIFTTUM

1. ALLGÖWER, M.: Schock. Lehrbuch der Chirurgie. Stuttgart: Georg Thieme 1964, 109
2. BOECKL, O., HELL, E., ZIMMERMANN, G.: Lebersubstitution durch homologe und heterologe extracorporale Leberperfusion. Z. Ges. exp. Med. 143 (1967), 362
3. BOECKL, O., HELL, E., STEINER, H.: Möglichkeiten des Leberersatzes. Brun's Beitr. klin. Chir. 218 (1979), 97-122, 189 - 202
4. BÖRNER,P.: Ätiologie und Todesursachen der verschiedenen Formen der Lebercirrhose in den Jahren 1955 - 1959 Dtsch. med. Wschr. 86 (1961), 43
5. BURGMANN, W.: Über den Wechsel der Cirrhoseursache. Med. Klin. (1964), 4,6,7
6. DALICHAU, H., UNGEHEUER, E.: Das Schicksal der Patienten mit blutenden Ösophagusvaricen.
7. ESSER, G.A., GÜTGEMANN, H., HÜHNERBEIN, H.W. SCHREIBER, SCHIEFERS: Die akute Blutung aus Ösophagusvaricen. Münch. med. Wschr. 48, (1966)

8. GÜTGEMANN, A., HENNRICH, G., NAGEL, W.:
Zur chirurgischen Behandlung des Pfortaderhochdruckes unter dem Gesichtspunkt der Varicenblutung.
Dtsch. med. Wschr. (1955), 599

9. GÜTGEMANN, A., SCHREIBER, H.W.: Lebercirrhose-Varicenblutung und chirurgische Therapie.
Med. Klinik 16 (1960), 635

10. HARTMANN, F.: Das Phenolsäuremuster im Urin Leberkranker.
Klin. Wschr. (1961), 273

11. HOFFMEISTER, H.E.: Klinische und experimentelle Untersuchungen zur Leberdurchblutung bei Pfortaderhochdruck.
Stuttgart 1963

12. KALK, H.: Über die portale Hypertension vom internen Standpunkt.
Wien. Z. inn. Med. 39, (1958), 1

13. KREBS, H.A., HENSELEIT, K.: Untersuchung über die Harnstoffbildung im Tierkörper.
Z. physiol. Chem. 213 (1932), 33

14. KÜHN, H.A.: Die Pathogenese des Coma hepaticum.
Dtsch. med. Wschr. (1958), 659

15. LEHNARZT, E.: Physiologische Chemie. 11. Aufl., 464 - 471

16. MARTINI, G.A., STELZNER, F., DÖLLE, W.: Enzephalopathie nach operativ angelegter portokavaler Anastomose.
Dtsch. med. Wschr. (1961), 461

17. MATZANDER, U. , DITTMANN, J., SCHÖNDORF, H.: Atmung von Leberschnitten des Kaninchens in vitro nach partieller Pfortaderligatur in vivo.
Z. Gastroenterol.

18. MATZANDER, U.: Pfortaderhochdruck bei Lebercirrhose aus ärztlicher Praxis.
Ärztl. Prax. 57 (1969), 3137 - 3130

19. MATZANDER, U.: Verbesserung der Leberdurchblutung nach portokavalen Anastomosen (Monographie)
Ann. Univ. Sarav. Vol. XII, Fasc. 4 (1965)

20. MC KHANN, G.M., TOWER, D.B.: Ammonia toxicity and cerebral oxidative metabolism.
Amer. J. physiol. 200 (1961), 420

21. MÜTING, D.: Untersuchungen zur Pathogenese des Coma hepaticum.
Med. Welt 1962, 1081

22. NACHLAS, M.M.: A critical evaluation of venous shunts for the treatment of cirrhotic patients with esophageal varices.
Ann. Surg. 148 (1958), 169

23. READ, A.E., LAIDLAW, J., SHERLOCK, S.: Neuropsychiatrische Komplikationen nach portokavaler Anastomose.
Lancet 1 (1961), 961

24. RISSEL, E., STEFENDLI, N., WEWALKA, F.: Die Entgiftungsbedingungen des Coma hepaticum bei Lebercirrhose.
Wien. klin. Wschr. (1962), 80, 297

25. SCHELER, F.: Peritonealdialyse, Bericht über ein Symposium in Kassel, Mai 1967

26. SCHMIDT, F.H., SCHWARZ, M.: Über die enzymatische Ammoniakbestimmung im Blut.
Klin. Wschr. (1966), 591

27. SCHWAB, M, DAMMASCHKE, H., MOTEL, E. : Atmung, Säure-Basen-Gleichgewicht und Ammoniak/Ammonium im Blut und Liquor cerebri-spinalis bei Lebercirrhose.
Klin. Wschr. (1962), 184

28. SHERLOCK, S., SUMMERSKILL, W.H.J., WHITE, L.O., PHEAR, E.A.: Portal systemic encephalopathy.
Lancet 2 (1954), 453

29. SHERLOCK, S.: Diseases of the liver and biliary System.
Oxford 1963

30. STAEBE, F.: Klinische Beobachtungen nach der portokavalen Anastomose bei Lebercirrhose.
Verh. Dtsch. Ges. Verdau.- u. Stoffwechselkr. 18. Tagg. Bad Kissingen 1955
Stuttgart 1956

31. STATISTISCHES Jahrbuch 1969 für die Bundesrepublik, Stuttgart und Mainz: Kohlhammer, W.

32. THÖLEN, H.: Neuere Erkenntnisse zur Pathogenese und Therapie des Lebercomas.
Ergebn. inn. med. Kinderheilk. 21 (1964), 48

33. UNGEHEUER, E.: Zur Pathologie und Behandlung des Pfortaderhochdruckes.
Acta hepato-splen. 7 (1960), 300

34. WARREN, K.S., NATHAN, D.G.: The passage of ammonia across the blood-brain-barrier and its relation to blood-pH.
J. clin. Invest. 37 (1958), 1724

Herrn Professor Dr. med. U. MATZANDER danke ich für die Überlassung des Themas und seine freundliche Hilfe.

Den Herren Professoren Dr. H. LÜDEKE und Dr. RUMMEL danke ich für die Möglichkeit an ihren Kliniken arbeiten zu können.

LEBENSLAUF

Am 3. 3. 1940 wurde ich als zweites Kind des Asghar Ebrahimi-Nassimi und seiner Ehefrau Djamileh, geb. Fatourachilar, in Tabris/Iran geboren. Nach 6 Jahren Volksschule besuchte ich von 1952 bis 1958 mit erfolgreichem Abschluß das Gymnasium in Teheran/Iran. Aus privaten Gründen war es mir erst 1962 möglich, meine Ausbildung in Deutschland fortzusetzen. Nach einjährigem Besuch des Studienkollegs, begann ich mein medizinisches Studium an der Universität des Saarlandes. Am 15. Dez. 1970 legte ich in Homburg/Saar mein Staatsexamen ab.